

B27



(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**  
(10) **DE 100 23 492 A 1**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 D 401/14**

C 07 D 401/12  
C 07 D 401/06  
A 61 K 31/505  
A 61 K 31/47  
A 61 K 31/44  
// (C07D 401/14,  
213:36)C07D 247:00,  
227:00

DE 100 23 492 A 1

(21) Aktenzeichen: 100 23 492.5  
(22) Anmeldetag: 9. 5. 2000  
(43) Offenlegungstag: 22. 11. 2001

(71) Anmelder:  
Schering AG, 13353 Berlin, DE

(72) Erfinder:  
Krüger, Martin, Dr., 13465 Berlin, DE; Huth,  
Andreas, Dr., 12437 Berlin, DE; Petrov, Orlin, Dr.,  
14199 Berlin, DE; Seidelmann, Dieter, Dr., 12159  
Berlin, DE; Thierauch, Karl-Heinz, Dr., 14169 Berlin,  
DE; Haberey, Martin, Dr., 12169 Berlin, DE; Menrad,  
Andreas, Dr., 16515 Oranienburg, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- (54) Aza- und Polyazanthranylamide und deren Verwendung als Arzneimittel  
(57) Es werden Aza- und Polyazanthranylamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Aza- und Polyazanthranylamide beschrieben.

DE 100 23 492 A 1

## Beschreibung

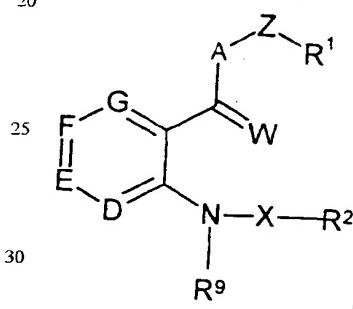
[0001] Die Erfindung betrifft substituierte Aza- und Polyazanthranylamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Aza- und Polyazanthranylamide.

[0002] Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes sein oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen führen.

[0003] Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskularer permeabler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

[0004] Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen wird.

[0005] Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I

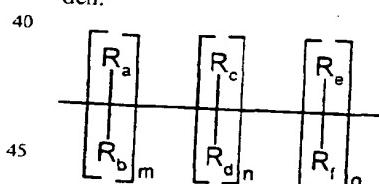


in der

A für die Gruppe =NR<sup>7</sup> steht,

W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR<sup>8</sup> steht,  
Z für eine Bindung, die Gruppe =NR<sup>10</sup> oder =N-verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-12</sub>-Alkyl oder die Gruppe

[0006] Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen, wobei C<sub>1-4</sub>-Alkylreste bevorzugt werden.



steht,

m, n und o für 0-3 stehen,

50 R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, C<sub>1-4</sub> Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen und/oder R<sub>a</sub> und/oder R<sub>b</sub> mit R<sub>c</sub> und/oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> mit R<sub>e</sub> und/oder R<sub>f</sub> eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R<sup>1</sup> oder zu R<sup>7</sup> schließen können, R<sup>1</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-12</sub>-Alkyl oder C<sub>2-12</sub>-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder

55 C<sub>3-10</sub>-Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, X für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy und/oder Hydroxy, D N oder C-R<sup>3</sup>,

E N oder C-R<sup>4</sup>,

F N oder C-R<sup>5</sup> und

G N oder C-R<sup>6</sup> bedeuten, wobei

65 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Carboxyalkyl stehen,

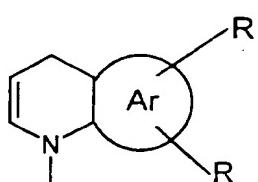
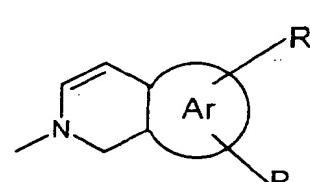
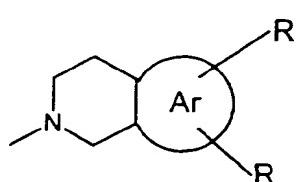
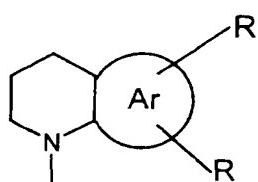
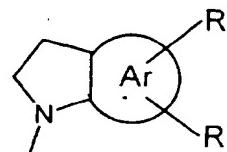
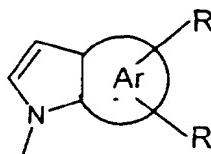
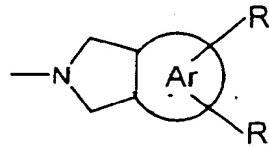
R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder mit R<sub>a</sub>-R<sub>f</sub> von Z oder zu R<sup>1</sup> eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen und

# DE 100 23 492 A 1

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen oder einen Ring bilden der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, bedeuten, wobei, wenn D=N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze, eine Tyrosinphosphorylierung bzw. die persistente Angiogenese stoppen und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren verhindern.

[0007] Falls R<sup>7</sup> eine Brücke zu R<sup>1</sup> bildet, entstehen Heterocyclen, an die R<sup>1</sup> ankondensiert ist. Beispielsweise seien genannt:



[0008] Stellen R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl dar, so bildet Z eine Alkylkette.

[0009] Bilden R<sub>a</sub> und/oder R<sub>b</sub> mit R<sub>c</sub> und/oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> und/oder R<sub>d</sub> mit R<sub>e</sub> und/oder R<sub>f</sub> eine Bindung, so steht Z für eine Alken- oder Alkinylkette.

[0010] Bilden R<sub>a</sub>–R<sub>f</sub> eine Brücke mit sich selbst, so stellt Z eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe dar.

[0011] Bilden bis zu zwei der Reste R<sub>a</sub>–R<sub>f</sub> eine Brücke mit bis zu 3 C-Atomen zu aus, so ist Z zusammen mit R<sup>1</sup> ein benzo- oder hetaryl kondensiertes (Ar) Cycloalkyl.

[0012] Beispielsweise seien genannt:

5

15

20

25

30

35

40

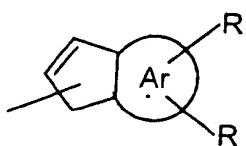
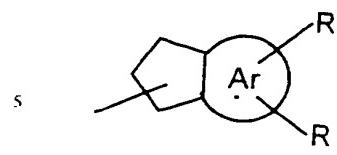
45

50

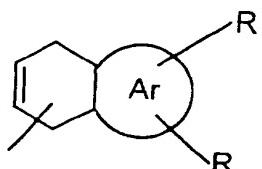
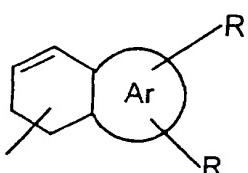
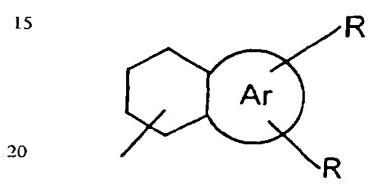
55

60

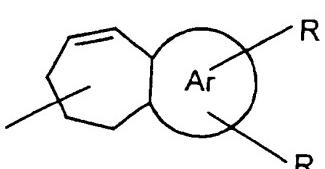
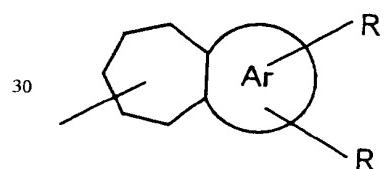
65



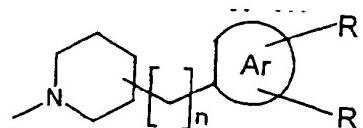
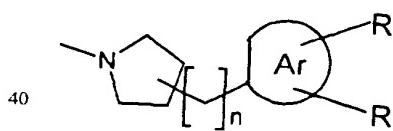
10



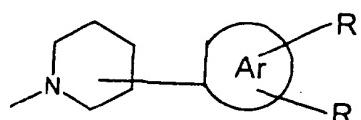
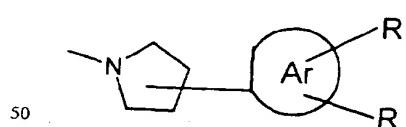
25



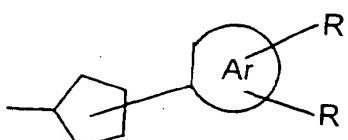
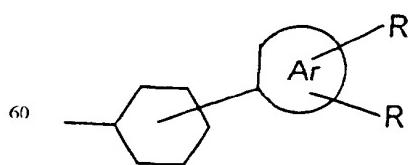
[0013] Schließt einer der Reste  $R_a-R_f$  zu  $R^7$  eine Brücke, so bildet sich ein Stickstoffheterozyklus, der durch eine Gruppe von  $R^1$  getrennt sein kann. Beispielsweise seien genannt:



45



55



[0014] Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decylk, Undecyl, Dodecyl zu verstehen.

[0015] Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkytringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Beispiel Adamantanyl zu verstehen.

# DE 100 23 492 A 1

[0016] Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononetyl oder Cyclodeceny zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

[0017] Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

[0018] Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten 2-6, bevorzugt 2-4 C-Atome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

[0019] Der Arylrest hat jeweils 6-12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

[0020] Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromataten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromataten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

[0021] Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein mit Hydroxy, Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl, ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-4</sub>-Alkyl.

[0022] Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxymethyl-amino-methan, Aminopropanediol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butatriol.

[0023] Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u. a., sowie deren Isomeren und Salze.

[0024] Von besonderem Interesse sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A für die Gruppe =NR<sup>7</sup> steht,

W für Sauerstoff, Schwefel zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR<sup>8</sup> steht,

Z für eine Bindung steht,

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-12</sub>-Alkyl oder C<sub>2-12</sub>-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3-10</sub>-Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,

X für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy und/oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und

D N oder C-R<sup>3</sup>,

E N oder C-R<sup>4</sup>,

F N oder C-R<sup>5</sup> und

G N oder C-R<sup>6</sup> bedeuten, wobei

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Carboxyalkyl stehen,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> und für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen und

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen oder einen Ring bilden der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, bedeuten, wobei,

wenn D = N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> oder D, E, F

und G nicht gleichzeitig C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.

[0025] Als besonders wertvoll haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

A für die Gruppe =NR<sup>7</sup> steht,

W für Sauerstoff steht,

Z für eine Bindung steht,

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-12</sub>-Alkyl oder C<sub>2-12</sub>-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3-10</sub>-Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,

X für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy und/oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und

D N oder C-R<sup>3</sup>,

E N oder C-R<sup>4</sup>,

F N oder C-R<sup>5</sup> und

G N oder C-R<sup>6</sup> bedeuten, wobei

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Carboxyalkyl stehen,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht und

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, bedeuten, wobei, wenn D = N ist, E, F und G nicht

gleichzeitig C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> sein dürfen, sowie

deren Isomeren und Salze.

[0026] Insbesondere gut wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A für die Gruppe =NR<sup>7</sup> steht,  
W für Sauerstoff steht,

5 Z für eine Bindung steht,

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls unabhängig voneinander, ein- oder mehrfach mit Halogen, Trifluormethyl, Methoxy und/oder C<sub>1-4</sub> Alkyl substituiertes Phenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indazolyl oder C<sub>5-6</sub> Cycloalkyl steht,  
X für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> Pyridyl und

10 D N oder C-R<sup>3</sup>,

E N oder C-R<sup>4</sup>,

F N oder C-R<sup>5</sup> und

G N oder C-R<sup>6</sup> bedeuten, wobei

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff stehen und

15 R<sup>7</sup> und R<sup>9</sup> für Wasserstoff stehen, bedeuten, wobei, wenn D=N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup>, oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.

[0027] Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Phosphorylierung, d. h. bestimmte Tyrosinkinasen können selektiv inhibiert werden, wobei die persistente Angiogenese gestoppt werden kann. Somit wird beispielsweise das Wachstum und die Ausbreitung von Tumoren unterbunden.

20 [0028] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

[0029] Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres

25 Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen oder gefördert werden.

[0030] Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen oder gefördert werden.

30 [0031] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

[0032] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

[0033] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

40 [0034] Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

[0035] Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden.

45 Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

[0036] Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0037] Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes.

55 [0038] Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenlykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

[0039] Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

60 [0040] Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

[0041] Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff und bei Bedarf ein Geschmacks-

# DE 100 23 492 A 1

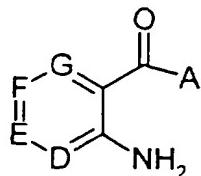
stoff beigefügt ist.

[0042] Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5–1000 mg, vorzugsweise 50–200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann. 5

[0043] Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0044] Die Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man 10

- a) eine Verbindung der Formel II

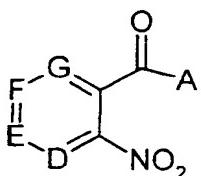


II

worin D bis G die obige Bedeutung haben und A OR<sup>13</sup> ist, wobei R<sup>13</sup> Wasserstoff oder C<sub>1–4</sub>-Alkyl oder C<sub>1–4</sub>-Acyl zuerst das Amin alkyliert und dann COA in ein Amid überführt, oder NH<sub>2</sub> in Halogen überführt, A in ein Amid überführt und Halogen in das entsprechende Amin überführt. 25

oder

- b) eine Verbindung der Formel III

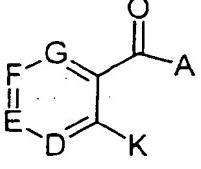


III

worin D bis G die obige Bedeutung haben und A Halogen oder OR<sup>13</sup> ist, wobei R<sup>13</sup> Wasserstoff, niedrig Alkyl oder Acyl sein kann, COA in ein Amid überführt, die Nitrogruppe zum Amin reduziert und dann alkyliert. 40

oder

- c) eine Verbindung der Formel IV



IV

worin D bis G die obige Bedeutung haben und K Hydroxy oder Halogen bedeutet und A Halogen oder OR<sup>13</sup> ist, wo- 55  
bei R<sup>13</sup> Wasserstoff, niedrig Alkyl oder Acyl sein kann, K in ein Amin überführt, COA in ein Amid überführt oder, wenn K Hydroxy bedeutet, es in Halogen überführt und dann wie oben weiterverfährt. 60

[0045] Die Reihenfolge der Schritte kann in allen Fällen vertauscht werden.

[0046] Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

[0047] Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt. 65

[0048] Beim Einsatz von Nitrilen statt des Esters erhält man unter analogen Bedingungen Amidine.

[0049] Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel

5 Diisopropylcarbodiimid oder auch mit vorgebildeten Reagenzien wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201, oder BTU, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels mit dem Amin umgesetzt werden. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, das Säurechlorid, das Imidazolid oder das Azid eingesetzt werden. Bei Umsetzungen des Säurechlorids ist als Lösungsmittel Dimethylacetamid bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80–100°C bevorzugt.

10 [0050] Sollen verschiedene Amidgruppen in das Molekül eingeführt werden, muss beispielsweise die zweite Estergruppe nach der Erzeugung der ersten Amidgruppe in das Molekül eingeführt und dann amidiert werden oder man hat ein Molekül in dem eine Gruppe als Ester, die andere als Säure vorliegt und amidiert die beiden Gruppen nacheinander nach verschiedenen Methoden.

[0051] Thioamide sind aus den Anthranilamiden durch Umsetzung mit Diphosphadithianen nach Bull Soc. Chim. Belg. 87, 229, 1978 oder durch Umsetzung mit Phosphortetasulfid in Lösungsmitteln wie Pyridin oder auch ganz ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 200°C zu erhalten.

15 [0052] Die Reduktion der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin oder auch Palladiumhydroxid gegebenenfalls auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff können auch 20 zum Beispiel Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-(III)-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z. B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum Beispiel Wasser, Methanol, Eisen/ Ammoniak etc. durchgeführt. Bei verlängerter Reaktionszeit kann bei dieser Variante 25 eine Acylierung der Aminogruppe eintreten.

[0053] Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen Methoden – beispielsweise mit Alkylhalogeniden – oder nach der Mitsunobu Variante durch Umsetzung mit einem Alkohol in Gegenwart von beispielsweise Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureester alkyliert werden. Man kann auch das Amin einer reduktiven Alkylierung mit Aldehyden oder Ketonen unterwerfen, wobei man in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise

30 Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Wenn man von einer primären Aminogruppe ausgeht, so kann man gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carboxylverbindungen umsetzen, wobei man gemischte Derivate erhält [Literatur z. B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis (1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043]. Es kann vorteilhaft sein, zunächst die Schiffsche Base durch Umsetzung des Aldehyds mit dem Amin in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Methanol, gegebenenfalls unter Zugabe von Hilfsstoffen wie Eisessig zu bilden und dann erst Reduktionsmittel wie z. B. Natriumcyanoborhydrid zuzusetzen.

35 [0054] Etherspaltungen werden nach literaturüblichen Verfahren durchgeführt. Dabei kann auch bei mehreren im Molekül vorhandenen Gruppen eine selektive Spaltung erreicht werden. Dabei wird der Ether beispielsweise mit Bortribromid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen -100°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei -78°C behandelt. Es ist aber auch möglich, den Ether durch Natriumthiomethylat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid zu spalten. Die Temperatur kann zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 150°C liegen. Bei Benzyläthern gelingt die Spaltung auch mit starken Säuren wie zum Beispiel Trifluoressigsäure bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt.

40 [0055] Die Umwandlung einer Hydroxygruppe, die ortho- oder paraständig zu einem Stickstoff eines 6-Ringhetaryls steht, in Halogen, kann beispielsweise durch Umsetzen mit anorganischen Säurehalogeniden wie zum Beispiel Phosphoroxychlorid, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels oder des Säurehalogenids durchgeführt werden.

45 [0056] Die Substitution eines Halogens, Tosylates, Triflates oder Nonaflates, die ortho oder para zu einem Stickstoff in einem 6-gliedrigen Heteroaromatens stehen, gelingt durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin in inertem Lösungsmittel wie beispielsweise Xylol oder in polaren Lösungsmitteln wie N-Methylpyrrolidon oder Dimethylacetamid bei Temperaturen von 60–170°C. Es ist aber auch Erhitzen ohne Lösungsmittel möglich. Der Zusatz einer Hilfsbase wie Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat oder der Zusatz von Kupfer und/oder Kupferoxid kann vorteilhaft sein. Auch eine Palladium-katalysierte Umsetzung ist möglich.

50 [0057] Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über eine Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediately gebildeten Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt.

55 [0058] Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene z. B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid. Die Entfernung der Aminogruppe kann entweder durch Umsetzung mit einem organischen Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung und reduktive Verkochung des Diazoniumsalzes beispielsweise mit phosphoriger Säure gegebenenfalls unter Zugabe von Kupfer (I) oxid bewerkstelligt werden.

60 [0059] Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz-Schiemann-Reaktion des Diazoniumtetrafluoroborates oder nach J. Fluor. Chem. 76, 1996, 59–62 durch Diazotierung i. G. von HF<sub>x</sub>Pyridin und anschließende Verkochung gegebenenfalls i. G. einer Fluoridionenquelle wie z. B. Tetrabutylammoniumfluorid.

[0060] Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, jede Form von Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

[0061] Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit

# DE 100 23 492 A 1

der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

[0062] Soweit die Herstellung der Zwischenverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

[0063] Die beschriebenen Zwischenverbindungen sind besonders zur Herstellung der erfindungsgemäßen Aza- und Polyazanthranylaniide geeignet. 5

[0064] Diese Zwischenverbindungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0065] Die Zwischenprodukte sind teilweise selbst aktiv und können somit ebenfalls zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämiangioma, Angiotribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabschüttungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen. 10

[0066] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken. 15

## Herstellung der Zwischenprodukte

[0067] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besonders geeignet sind, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken. 20

### A. 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester

[0068] 4 g (29 mMol) 3-Aminopyridin-2-carbonsäure wird in einem Gemisch aus 58 ml Methanol und 200 ml Toluol unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß vorgelegt und bei Raumtemperatur tropfenweise mit 21,7 ml (43,4 mMol) einer 2-M Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan versetzt. Nach 2 h Röhren bei Raumtemperatur wird am Vakuum eingeengt, der Rückstand in 100 ml 1-N-Natronlauge aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Man erhält 2,27 g 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester. 25

### B. N-Isochinolin-3-yl(3-aminopyridin)-2-carbonsäureamid

[0069] 215 mg (1,4 mMol) 3-Aninopyridin-2-carbonsäuremethylester werden in 15 ml Toluol unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß vorgelegt und nacheinander mit 224 mg (1,55 mMol) 3-Aminoisochinolin und 0,78 ml einer Trimethylaluminiumlösung (2,5 M in Toluol) versetzt. Anschließend wird 2 h bei 120°C Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen wird mit 30 ml einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt, und dreimal mit je 30 ml Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird mit Essigester/Hexan ausgeführt. Man erhält 211 mg (56% d. Th.) N-Isochinolin-3-yl(3-aminopyridin)-2-carbonsäureamid. 35

### C. 4-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0070] 5,85 g käuflicher 4-Hydroxypyrimidin-5-carbonsäuremethylester werden mit 5,3 ml Triethylamin und 38 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 3 Stunden bei 140°C gerührt. Die Mischung wird zur Trockene eingedampft und mit 100 ml Toluol versetzt. Bei Raumtemperatur werden 19,2 ml 4-Aminomethylpyridin zugetropft und die Mischung anschließend 1 Stunde bei 130°C gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und dreimal mit je 250 ml Toluol gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt, durch Säulenchromatographie gereinigt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 4,9 g (53% d. Th.) 4-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester. Schmp.: 111–112°C 45

### D. 3-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester

1. 4,0 g 3-Aminopyrazin-2-carbonsäuremethylester werden in einer Mischung aus 26 ml konzentrierter Salzsäure und 26 ml Wasser gelöst. Bei < 5°C wird eine Lösung von 1,99 g Natriumnitrit in 21,5 ml Wasser dazugetropft. Diese Lösung wird langsam zu 43 ml einer gesättigten Lösung von Natriumchlorid in Wasser dazugetropft. Nach 15 Minuten wird mit festem Natriumhydrogenkarbonat neutralisiert, mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte werden über Natriumkarbonat getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat) erhält man 1,71 g (38% d. Th.) 3-Chlor-pyrazin-2-carbonsäuremethylester. Schmp.: 30°C 55

2. 0,80 g 3-Chlor-pyrazin-2-carbonsäuremethylester werden in 10 ml 2-Propanol gelöst und mit 0,47 ml 4-Aminomethylpyridin versetzt. Die Mischung wird 24 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Methylenchlorid/Methanol) gereinigt. Man erhält 975 mg (44% d. Th.) 3-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester. Schmp.: 95°C 60

### E. 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäuremethylester

[0071] 302 mg (2,2 mMol) 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester werden in 13 ml Methanol mit 0,05 ml Eisessig und 374 mg (3,5 mMol) 4-Pyridincarbaldehyd versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden unter Eissbadkühlung 228 mg (3,6 mMol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz 65

# DE 100 23 492 A 1

wird einrotiert, der Rückstand in 25 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenechlorid : Ethanol = 10 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert. Nach Zusammenfassen der entsprechenden Fraktionen erhält man 130 mg (17% d. Th.) 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäuremethylester.

5

## F. 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäure

- [0072] 3 g (12,4 mMol) 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäuremethylester werden in 50 ml Ethanol mit 15 ml 1-N Natronlauge versetzt und 2 h auf 100°C Badtemperatur erwärmt. Nach Abdestillieren des Ethanols wird mit Wasser verdünnt und einmal mit Essigester extrahiert. Es wird dann mit 3-N Salzsäure neutral gestellt und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Man erhält 1,5 g 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäure.
- [0073] Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen, ohnen diese auf die Beispiele zu beschränken.

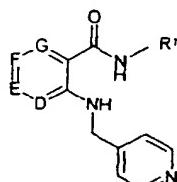
15

## Beispiel 1.0

### Herstellung von N-Isochinolin-3-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyridin-2-carbonsäureamid

- [0074] 190 mg (0,72 mMol) N-Isochinolin-3-yl(3-aminopyridin)-2-carbonsäureamid werden in 13 ml Methanol mit 0,05 ml Eisessig und 123 mg (1,15 mMol) 4-Pyridincarbaldehyd versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden unter Eisbadkühlung 72 mg (1,15 mMol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird einrotiert, der Rückstand in 25 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid : Ethanol = 95 : 5 als Elutionsmittel chromatographiert. Nach Zusammenfassen der entsprechenden Fraktionen erhält man 43 mg (17% d. Th.) N-Isochinolin-3-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyridin-2-carbonsäureamid vom Schmelzpunkt 167,9 C.
- [0075] In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

30



35

Beispiel	R <sup>1</sup>	D	E	F	G	Schmelzpunkt °C
1.1		CH	CH	CH	N	
1.2		CH	CH	CH	N	

50

55

60

65

Beispiel	R <sup>1</sup>	D	E	F	G	Schmelzpunkt °C
1.3		CH	CH	CH	N	
1.4		CH	CH	CH	N	
1.5		CH	CH	CH	N	
1.6		CH	CH	CH	N	
1.7		CH	N	CH	CH	
1.8		CH	N	CH	CH	
1.9		CH	N	CH	CH	
2.0		CH	N	CH	CH	

## Beispiel 2.0

Herstellung von N-Isochinolin-3-yl-4-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0076] 216 mg 3-Aminoisoquinolin werden unter Stickstoff und Eiskühlung in 10 ml Toluol vorgelegt. 0,65 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol werden dazugetropft und die Mischung 10 Minuten gerührt. Dann werden 318 mg 4-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester dazugegeben und die Mischung 3,5 Stunden auf 120°C erhitzt. Nach Zugabe von 0,2 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol wird weitere 7 Stunden auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung zu einer Lösung von 144 mg 3-Aminoisoquinolin in 0,65 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol hinzugegeben und nochmals 7 Stunden auf 120°C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Natriumhydrogen-carbonat-Lösung versetzt. Die Mischung wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird durch Säulenchromatographie gereinigt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 129 mg (24% d. Th.) N-Isochinolin-3-yl-4-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäureamid. Schmp.: 218–220°C.

[0077] In analoger Weise werden hergestellt:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

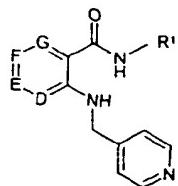
50

55

60

65

5



10

Beispiel	R <sup>1</sup>	D	E	F	G	Schmelzpunkt °C
2.1		N	CH	N	CH	199-200

20

Beispiel	R <sup>1</sup>	D	E	F	G	Schmelzpunkt °C
2.2		N	CH	N	CH	
2.3		N	CH	N	CH	
2.4		N	CH	N	CH	
2.5		N	CH	N	CH	
2.6		N	CH	N	CH	
2.7		CH	CH	N	CH	
2.8		CH	CH	N	CH	
2.9		CH	CH	N	CH	
2.10		CH	CH	N	CH	
2.11		CH	CH	N	CH	
2.12		CH	CH	N	CH	

65

# DE 100 23 492 A 1

## Beispiel 3.0

### Herstellung von N-Isochinolin-3-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäureamid

[0078] 288 mg 3-Aminoisoquinolin werden unter Stickstoff und Eiskühlung in 10 ml Toluol vorgelegt. 1 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol wird dazugetropft und die Mischung 10 Minuten gerührt. Dann werden 244 mg 3-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester dazugegeben und die Mischung 4 Stunden auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit Ethylacetat verdünnt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Celite abgesaugt. Das Filtrat wird eingeengt und durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 150 mg (42% d. Th.) N-Isochinolin-3-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäureamid. Schmp.: 139°C.

## Beispiel 4.0

### Herstellung von N-Indazol-5-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyridin-2-carbonsäureamid

[0079] 229 mg (1 mMol) 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäure werden in 10 ml Dimethylformamid mit 280 mg (1 mMol) 5-Aminoindazol, 253 mg (2,5 mMol) N-Methylmorpholin und 456 mg (1,2 mMol) O-(7-Azabenzotiazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) 3 Stunden unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird getrocknet, filtriert und eingeengt. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Methylechlorid : Ethanol = 10 : 1 als Elutionsmittel erhält man 100 mg (27% d. Th.) N-Indazol-5-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyridin-2-carbonsäureamid

## Für die Versuche benötigte Lösungen

### Stammlösungen

Stammlösung A: 3 mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

Stammlösung B: g-33P-ATP 1 mCi/100 µl

Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10 mg/ml in Wasser

### Lösung für Verdünnungen

Substratlösungsmittel: 10 mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM Magnesiumchlorid

Enzymlösung: 120 mM Tris/HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadinoxid Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

## Anwendungsbeispiel 1

### Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

[0080] In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10 µl Vol ATP Stammlösung A + 25 µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30 µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21 ml Substratlösungsmittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösungsmittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25 µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25 ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10 µl Stop-Lösung (250 mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird mehrfach in 0,1 M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Melitex beschichtet und im Microbetazähl器 gemessen.

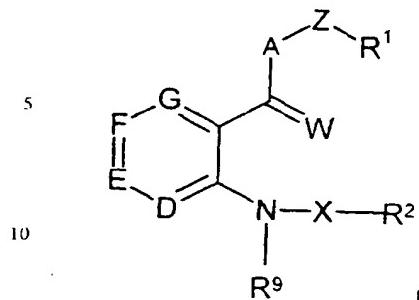
[0081] Die IC<sub>50</sub>-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

[0082] Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC<sub>50</sub> in µM sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Beispiel-Nr.	VEGFR II (KDR, nM)
2.0	100
2.1	200

## Patentansprüche

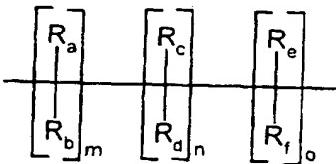
### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

A für die Gruppe =NR<sup>7</sup> steht,

W für Sauerstoff, Schwefel, zwei

Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR<sup>8</sup> steht,Z für eine Bindung, die Gruppe =NR<sup>10</sup> oder =N-, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-12</sub>-Alkyl oder die Gruppe

sticht,

m, n und o für 0-3 stehen,

30

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, C<sub>1-4</sub> Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen und/oder R<sub>a</sub> und/oder R<sub>b</sub> mit R<sub>c</sub> und/oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> mit R<sub>e</sub> und/oder R<sub>f</sub> eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der Reste R<sub>a</sub>-R<sub>f</sub> eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R<sup>1</sup> oder zu R<sup>7</sup> schließen können, R<sup>1</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-12</sub>-Alkyl oder C<sub>2-12</sub>-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3-10</sub>-Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht.

X für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,R<sup>2</sup> unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy und/oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet undD N oder C-R<sup>3</sup>E N oder C-R<sup>4</sup>,F N oder C-R<sup>5</sup> undG N oder C-R<sup>6</sup> bedeuten, wobeiR<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Carboxyalkyl stehen,R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder mit R<sub>a</sub>-R<sub>f</sub> von Z oder zu R<sup>1</sup> eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen undR<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen oder einen Ring bilden der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, bedeuten, wobei, wenn D=N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der in der

A für die Gruppe =NR<sup>7</sup> steht,W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR<sup>8</sup> steht,

Z für eine Bindung steht,

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-12</sub>-Alkyl oder C<sub>2-12</sub>-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3-10</sub>-Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,X für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,R<sup>2</sup> unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy und/oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet undD N oder C-R<sup>3</sup>,E N oder C-R<sup>4</sup>,F N oder C-R<sup>5</sup> und

- G N oder C-R<sup>6</sup> bedeuten, wobei  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Carboxyalkyl stehen,  
R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,  
R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen und  
R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen oder einen Ring bilden der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, bedeuten, wobei, wenn D=N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der  
in der 10  
A für die Gruppe =NR<sup>7</sup> steht,  
W für Sauerstoff steht,  
Z für eine Bindung steht,  
R<sup>1</sup> für gegebenenfalls unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-12</sub>-Alkyl oder C<sub>2-12</sub>-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3-10</sub>-Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/ oder ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,  
X für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,  
R<sup>2</sup> unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy und/ oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und  
D N oder C-R<sup>3</sup>,  
E N oder C-R<sup>4</sup>,  
F N oder C-R<sup>5</sup> und  
G N oder C-R<sup>6</sup> bedeuten, wobei  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Carboxyalkyl stehen,  
R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,  
R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht und  
R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, bedeuten, wobei, wenn D=N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der  
A für die Gruppe =NR<sup>7</sup> steht, 35  
W für Sauerstoff steht,  
Z für eine Bindung steht,  
R<sup>1</sup> für gegebenenfalls unabhängig voneinander, ein- oder mehrfach mit Halogen, Trifluormethyl, Methoxy und/oder C<sub>1-4</sub> Alkyl substituiertes Phenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indazolyl oder C<sub>5-6</sub>Cycloalkyl steht,  
X für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,  
R<sup>2</sup> Pyridyl und  
D N oder C-R<sup>3</sup>,  
E N oder C-R<sup>4</sup>,  
F N oder C-R<sup>5</sup> und  
G N oder C-R<sup>6</sup> bedeuten, wobei  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff stehen und  
R<sup>7</sup> und R<sup>9</sup> für Wasserstoff stehen,  
bedeuten, wobei, wenn D=N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup>, oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.
5. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstötungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, zur Unterbindung der Ascites-Bildung und zur Unterdrückung VEGF-bedingter Ödeme. 50
6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.
7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstötungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, zur Unterbindung der Ascites-Bildung und zur Unterdrückung VEGF-bedingter Ödeme. 60
8. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 mit geeigneten Formulierungs und Trägerstoffen.
9. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.
10. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 in Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation. 65

# DE 100 23 492 A 1

## 11. Zwischenverbindungen

- A. 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester,
- B. N-Isochinolin-3-yl(3-aminopyridin-2-carbonsäureamid,
- C. 4-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester,
- D. 3-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester,
- E. 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäuremethylester,
- F. 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäure,

zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

12. Verbindungen Anspruch 11, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Neoplasien, thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, zur Unterbindung der Ascites-Bildung und zur Unterdrückung VEGF-bedingter Ödeme.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65